

氏 名	金 城 養 典
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 4933 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 論 文 名	Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis (肝CYP3A活性低下はステロイド性大腿骨頭壊死症の原因である)
論文審査委員	主 査 教 授 高 岡 邦 夫 副 査 教 授 岩 尾 洋 副 査 教 授 廣 田 良 夫

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ステロイド剤の使用により大腿骨頭壊死症 (ION) が誘発される。しかし、ステロイド剤を使用した患者すべてに発生するわけではなく、個体の発生素因の存在が示唆される。ステロイド剤は肝臓の薬物代謝酵素であるCYP3Aにより不活化され、代謝を受けなかったものが標的細胞に至り薬理作用する。このCYP3A活性は個体差が大きく (7-10倍)、この酵素活性の低下はステロイド剤の過度の薬理効果をもたらし、ステロイド性大腿骨頭壊死症発生の素因となっている可能性がある。CYP3A活性とION発生との関連を明らかにする為に、研究を行った。

【対象と方法】ステロイド性ION患者26例、アルコール性ION患者29例、健常人75例を対象とした。CYP3A活性はmidazolam clearance testにて測定した。

【結果】ステロイド性ION患者のCYP3A活性は健常人 (7.7 ± 1.8 vs. 11.4 ± 3.5 mg/kg/min、 $p < 0.001$) 及び、アルコール性ION患者より有意に低値であった (10.6 ± 2.8 mg/kg/min、 $p < 0.001$)。多変量解析の結果、CYP3A活性低値はステロイド性ION発生のリスクを約9倍高めていた。CYP3A活性の低侵襲的な測定を目的とし、1'-OH midazolam/midazolam ratioを算出した結果、ミダゾラム投与後45分値がCYP3A活性と最もよい相関性を示し、1回採血法による簡便なリスク予知検査の可能性が示された ($r = 0.75$ $p < 0.001$)。

【考察】ステロイド性ION患者はCYP3A活性が低いために、通常量の投与量であっても、ステロイド剤の薬理効果が過剰になり、中毒効果としてステロイド性IONを発生したと考察した。これらのハイリスク患者 (poor metabolizer) を同定するために、低侵襲的な1回採血によるsingle point 1'-OH midazolam/midazolam ratioは有用である。

【結語】1. ステロイド性大腿骨頭壊死症はCYP3A活性低下が主な原因である。2. ステロイド投与の際に1'-OH midazolam/midazolam ratio を用いてCYP3A活性を測定し、その活性に基づいて投与量を調節することにより、ステロイド性大腿骨頭壊死症予防の可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ステロイド剤の使用により特発性大腿骨頭壊死症 (ION) が誘発されることは知られている。しかし、ステロイド剤を使用した患者すべてに発生するわけではなく、その発生率は15-45%である。これらの疫学的事実より、ステロイド性大腿骨頭壊死症には個体の罹患素因が存在することが示唆される。本研究の目的は、この罹患素因を明らかにし予防法構築の基礎とすることである。

ステロイド剤は肝臓の薬物代謝酵素であるCYP3Aにより不活化され、代謝を受けなかった未変化体が標的細胞

に至り薬理作用する。このCYP3A活性は個体間の酵素活性の差が大きいことが知られている (4-10倍)。よって、CYP3A活性の低い患者では同量のステロイド剤を投与された場合でも、過度の薬理効果をもたらす。これらの事実より、肝CYP3A活性低下はステロイド性大腿骨頭壊死症発生の素因となっている可能性がある。これが明らかになれば、CYP3A 活性の低い患者にはステロイド剤の量を調節することによりION発生を予防できる可能性がある。CYP3A活性とION発生との関連を明らかにする為に、症例対照研究を行った。

ステロイド性ION患者26例、アルコール性ION患者29例、健常人75例を対象とした。CYP3A活性はmidazolam clearance testにて測定した。

ステロイド性ION患者のCYP3A活性は健常人 (7.7 ± 1.8 vs. 11.4 ± 3.5 mg/kg/min、 $p < 0.001$) 及び、アルコール性ION患者より有意に低値であった (10.6 ± 2.8 mg/kg/min、 $p < 0.001$)。多変量解析の結果、CYP3A活性低値 (< 9.5 vs. ≥ 9.5) はステロイド性ION発生のリスクを約9倍高めていた (adjusted OR 9.1、 $p < 0.001$)。CYP3A活性の低侵襲的な測定を目的とし、1'-OH midazolam/midazolam ratioを算出した結果、ミダゾラム投与後45分値がCYP3A活性と最も強い相関性を示した ($r = 0.75$ $p < 0.001$)。また、ステロイド性ION患者の1'-OH midazolam/midazolam ratio はCYP3A活性と同様に低値であった。このことより1回採血法による簡便なリスク予知検査の可能性が示された。

ステロイド性ION患者はCYP3A活性が低いために、通常量の投与量であっても、ステロイド剤の薬理効果が過剰になり、中毒効果としてステロイド性IONを発生したと考察した。これらのハイリスク患者 (poor metabolizer) を同定するために、低侵襲的な1回採血によるsingle point 1'-OH midazolam/midazolam ratioは有用である。

ステロイド性大腿骨頭壊死症患者はCYP3A活性が低値であり、CYP3A活性低下はステロイド性大腿骨頭壊死症発生のリスクを約9倍上昇させていた。ステロイド投与の際に1'-OH midazolam/midazolam ratio を用いてCYP3A活性を測定し、その活性に基づいて投与量を調節することにより、ステロイド性大腿骨頭壊死症予防の可能性がある。

以上の研究は、特発性大腿骨頭壊死症の罹患素因を明らかにした研究であり、これを用いた予防法構築の可能性がある。よって本研究は博士 (医学) の学位を授与されるに値すると認められた。